

**Beeinträchtigung der Sekretion und
der Motilität des menschlichen Magens
durch Psychopharmaka.**

Vorgelegt von

Peter Stolz
aus Lodz



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Universitätsklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof.Dr.med. L. D e m l i n g

Beeinträchtigung der Sekretion und der Motilität
des menschlichen Magens durch Psychopharmaka.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

Vorgelegt von
Peter Stolz
aus Lodz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof.Dr.med. W. S c h i e f e r
Referent: Prof.Dr.med. L. D e m l i n g
Coreferent: Priv.Doiz.Dr.med. M. C l a s s e n
Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juli 1971

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite	1
2. Teil A: Beeinträchtigung der Magensekretion	Seite	3
a) Methodik der Untersuchung	Seite	3
b) Einzelauswertung der Versuchsreihen	Seite	4
aa) Chlordiazepoxyd (Librium)	Seite	4
bb) Amitryptilin (Laroxyl)	Seite	5
cc) Kombination von C. + A. (Limbatriel)	Seite	5
dd) Placebo	Seite	6
c) Nebenwirkungen der Medikamente	Seite	6
d) Diskussion	Seite	6
3. Teil B: Beeinträchtigung der Magenmotilität	Seite	9
a) Methodik	Seite	9
b) Wirkung des Metoclopramid (Paspertin)	Seite	10
c) Einzelauswertung der Versuchsreihen	Seite	11
aa) Chlordiazepoxyd (Librium)	Seite	11
bb) Amitryptilin (Laroxyl)	Seite	11
cc) Kombination von C. + A. (Limbatriel)	Seite	11
dd) Chlordiazepoxyd 30 mg (Librium)	Seite	12
ee) Amitryptilin 30 mg (Laroxyl)	Seite	12
d) Diskussion	Seite	14
4. Zusammenfassung	Seite	17
5. Berechnungen der Einzelergebnisse	Seite	18
6. Literaturverzeichnis	Seite	42

Beeinträchtigung der Sekretion und der Motilität des menschlichen
=====

Magens durch Psychopharmaka
=====

Einleitung:

Pharmaka mit zentral erregenden, dämpfenden, schmerzstillenden und berauschenden, also psychischen Wirkungen sind seit langem bekannt. Die Verwendung solcher Drogen ist dem offenbar schon früh vorhandenen Bedürfnis entsprungen, die Wirklichkeit der Lebensumstände zu korrigieren. Als erster unternahm Kraepelin (11) eine systematische wissenschaftliche Untersuchung verschiedener Pharmaka an gesunden Versuchspersonen. Er veröffentlichte 1892 eine Studie unter dem Titel: "Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel". Er wurde damit zu dem Begründer der Pharmapsychologie. Alle psychotropen Pharmaka werden heute als Psychopharmaka bezeichnet. Die modernen Psychopharmaka wirken über Effekte an bestimmten Strukturen im Gehirn, die Afferenzen aus dem eigenen Körper wie aus der Umgebung verarbeiten, Engramme bewahren und Bewusstes wie Unbewusstes zu psychischem Erleben integrieren. Über die Lokalisation wichtiger Substrate für psychische Vorgänge - und damit auch für Psychopharmaka - wurde von Moruzzi und Magoun (13) berichtet. 1949 stellten sie fest, dass die Retikularformation des Hirnstammes die allgemeine Bereitschaft steuert, Informationen aufzunehmen. Tranquilizer zeigen in eben wirksamen Dosen nur eine geringe Hemmwirkung auf die Formatio reticularis. Dagegen beeinflussen sie das phylogenetisch alte limbische System mit Hippocampus, Mandelkern, Septalregion und cortex cingularis. Besonders den Benzodiazepinen kommt eine Wirkung auf dieses System zu, das als wesentliches morphologisches Substrat für das Affektverhalten und die vegetativen Organfunktionen anzusehen ist. Das limbische System erhält nämlich Informationen von Extero- und Interorezeptoren und verarbeitet diese in emotionelle und psychosomatische Vorgänge. Können die emotionellen Reize nicht mehr normal verarbeitet werden, so kommt es zu Fehlsteuerungen im Sinne von Angst, Spannung oder Erregung mit entsprechenden Projektionen auf das Vegetativum und das Endokrinium. (1)

Sicherlich bestehen enge Beziehungen zwischen manchen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und psychischen Alterationen. Bekannt-

lich bildet beim Menschen die Schwierigkeit, emotionelle Spannungen zu vermindern, einen pathogenetischen Teilfaktor für die Ulkuserkrankung. Bei derartigen psychosomatischen Erkrankungen spielen verschiedene Psychopharmaka in der Therapie bereits eine grosse Rolle. So gelang es Blum und Hürlimann (2) nachzuweisen, dass Amitryptilin eine Schutzwirkung hat gegenüber den durch Immobilisation entstehenden Erosionen und Ulcerationen der Magenschleimhaut bei Ratten. Diese Wirkung war dosisabhängig. Chlordiazepoxyd, das selbst in hohen Dosen keine Schutzwirkung ausübt, verstärkt die Wirkung von Amitryptilin. Eine Erklärung des eigentlichen Wirkungsmechanismus war bis jetzt noch nicht möglich. Überdies gibt es im Tierexperiment keine Methoden der Untersuchung der Psychopharmaka, welche eine unbedingt gültige Aussage beim Menschen erlauben.

Psychopharmaka wie Chlordiazepoxyd und Amitryptilin wurden entwickelt, um Stresssituationen im täglichen Leben zu kompensieren oder um depressive Stimmungen zu vertreiben. Diese Anwendungen wurden aber immer unter dem psychischen oder psychiatrischen Blickpunkt gesehen. Es gilt im folgenden zu untersuchen, inwieweit einige Psychopharmaka eine gerichtete Wirkung auf die Magensekretion und Magenmotilität haben. Die Anwendung zur Behandlung von Magen- Darmerkrankungen, bei denen psychische Faktoren massgeblich mitbeteiligt sind, steht dabei nicht zur Debatte. Die folgenden Versuche beschäftigen sich mit der Frage, inwieweit Amitryptilin und Chlordiazepoxyd und eine Kombination aus beiden in unterschiedlicher Dosierung eine entsprechende Wirkung erkennen lassen.

- 3 -

Teil A: Beeinträchtigung der Magensekretion durch Psychopharmaka

Methodik:

An nüchternen Probanden (Medizinstudenten) wurde die Wirkung der Medikamente Librium, Laroxyl und Limbatrial an verschiedenen Tagen geprüft. Librium ist ein 2.4-Benzodiazepinderivat (Chlordiazepoxyd), Laroxyl ein 3.13-Dibenzocycloheptadienderivat (Amitryptilin) und Limbatrial eine Kombination aus beiden.

Für 42 Versuche stellten sich 14 Personen zur Verfügung. 8 Personen waren männlichen -, 6 weiblichen Geschlechtes. 3 der weiblichen Probanden mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren standen nur einmal zur Verfügung. Von den übrigen 11 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren standen 8 viermal, 1 dreimal und 2 zweimal zur Verfügung. Die Dosierung und die jeweilige Versuchszahl zeigt folgende Tabelle:

Chlordiazepoxyd Librium		Amitryptilin Laroxyl		Kombination von C.u.A. Librium und Laroxyl	
Dosis	Zahl der Untersu- chungen	Dosis	Zahl der Untersu- chungen	Dosis	Zahl der Untersu- chungen
5 mg	3	-	-	5 u. 5 mg	4
10 mg	3	10 mg	5	10 u. 10 mg	2
20 mg	3	20 mg	3	10 u. 20 mg	2
30 mg	2	30 mg	3	20 u. 10 mg	2

Diese Medikamente wurden im einfachen Blindversuch mit einem Placebo (0,9% Na Cl-Lösung) verglichen. Da den Probanden die Reihenfolge der Anwendung nicht bekannt war, war der Blindversuch gewährleistet. Für den Versuch wurde eine 6 mm Rösch-Sonde mit neun Löchern am aboralen Ende verwendet. Der Sitz der Sonde am tiefsten Punkt des Magenansatzes wurde röntgenologisch kontrolliert. Zunächst wurde der Magen leergesaugt und das Nüchternaspirat verworfen. Anschliessend erfolgte die kontinuierliche manuelle Aspiration des Magensekretes, Der Proband befand sich dazu in Linksseitlage. Die ersten 20 bis 30 Minuten wurden als Anpassungszeit

an die Sonde nicht gewertet. Ermittelt wurde danach die Basalsekretion über 60 Minuten in 15 Minutenportionen. Nach der intramuskulären Gabe des jeweiligen Medikamentes bzw. des Placebo erfolgte eine weitere Aspiration des Magensekretes über 60 Minuten in 10 Minutenportionen. Der Speichel durfte während der ganzen Ausheberung nicht geschluckt werden.

Verglichen wurden jeweils die 60 Minutenwerte der basalen - und stimulierten Sekretion. Ausserdem erfolgte bei jeder Reihe (8 Probanden) ein Vergleich mit Placeboversuch. Die Signifikanzberechnung erfolgte nach dem Rangsummentest nach Wilcoxon. Als Parameter für die Berechnung galten: Volumen (ml); Säurekonzentration (K_{HCL} mval/l) und Output = abgeschiedene Säuremenge = $HCL \text{ mval} = V(ml) \times K_{HCL} (mval/l)$. Die Ermittlung der Säurekonzentration erfolgte durch elektrometrische Titration mit $n/10$ NaOH mit einer Glaselektrode (Beckmann G. 02515). Titriert wurde bis $p_H 7$.

Einzelergebnisse der Versuchsreihe

1. Librium (Chlordiazepoxyd)

Dosis	Anzahl der Versuche	Volumenver-		Säurekonzentration-		Outputver-	
		minderung		verminderung		minderung	
		ja	nein	ja	nein	ja	nein
5 mg	3	2	1	1	2	1	2
10 mg	3	2	1	3	-	3	-
20 mg	3	3	-	1	2	1	2
30 mg	2	1	1	1	1	1	1

Bei 11 Probanden ergab sich in 8 Untersuchungen bei Volumen, in 6 Fällen bei der Säurekonzentration und in 6 Fällen bei Output ein Abfall. Der Abfall war in keinem Fall signifikant (siehe Tabellenblatt I). Der Vergleich mit der Placeboreihe (8 Probanden) brachte folgende Ergebnisse: Volumenverminderung in 7 Fällen kleiner, Säurekonzentrationsabfall 8 x kleiner, Outputabnahme in 6 Fällen kleiner (Tabelleblatt II). Eine Dosisabhängigkeit war nicht ersichtlich.

2. Laroxyl (Amitryptilin)

Dosis	Anzahl der Versuche	Volumenver-		Säurekonzentration-		Outputver-	
		minderung		verminderung		minderung	
		ja	nein	ja	nein	ja	nein
10 mg	5	5	-	1	4	4	1
20 mg	3	3	-	-	2;1 gleich	3	-
30 mg	3	3	-	1	2	2	1

Bei 11 Probanden ergab sich in allen 11 Untersuchungen ein Volumenabfall. Die Säurekonzentration nahm in 2 Fällen ab, einmal blieb sie gleich. In 9 Fällen nahm der Output ab. Signifikant war nur der Abfall des Volumens (siehe Tabellenblatt III). Der Vergleich mit der Placeboreihe (8 Probanden) brachte folgende Ergebnisse: Volumenverminderung in 5 Fällen kleiner, Säurekonzentrationsabfall 7 x kleiner, Outputabnahme in 6 Fällen kleiner (Tabelleblatt IV). Ein Zusammenhang zwischen der Dosishöhe ab 20 mg und der Verminderung von Volumen und Output erscheint möglich.

3. Limbatriil (Librium u. Laroxyl) Kombination von C. u. A.

Dosis	Anzahl der Versuche	Volumenver-		Säurekonzentration-		Outputver-	
		minderung		verminderung		minderung	
		ja	nein	ja	nein	ja	nein
5 u. 5 mg	4	3	1	3	1	3	1
10 u. 10 mg	2	1	1	2	-	1	1
20 u. 10 mg	2	2	-	-	2	1	1
10 u. 20 mg	2	2	-	1	1	1	1

Bei 10 Probanden ergab sich in 8 Untersuchungen ein Volumenabfall, bei der Säurekonzentration und beim Output in je 6 Fällen ein Abfall. Signifikant war nur der Abfall des Volumens (siehe Tabellenblatt V). Der Vergleich mit der Placeboreihe (8 Probanden) brachte folgende Ergebnisse: Volumenverminderung in 6 Fällen kleiner,

Säurekonzentrationsabfall und Outputabnahme in je 8 Fällen kleiner (siehe Tabellenblatt VI). Eine Dosisabhängigkeit war nicht eindeutig.

4. Placebo (0,9% NaCl-Lösung)

Bei 10 Probanden ergab sich in allen 10 Untersuchungen ein Volumenabfall, in 8 Fällen bei der Säurekonzentration und in 9 Fällen beim Output ein Abfall. Die Volumenverminderung, der Säurekonzentrationsabfall und die Outputabnahme waren signifikant (Tabelleblatt VII). Die verwendeten Psychopharmaka wurden je 8 x mit der Placeboreihe verglichen. Ergebnisse in insgesamt 24 Versuchen: Die Volumenverminderung war in 18 Fällen, der Säurekonzentrationsabfall in 23 Fällen und die Outputabnahme in 20 Fällen bei der Placeboreihe höher.

Nebenwirkungen der Medikamente

Die Probanden gaben etwa 10 Minuten nach Applikation sämtlicher Pharmaka folgende Symptome an: Subjektives Wohlbefinden und Entspannung, verminderte Speichelsekretion mit Mundtrockenheit, subjektiv und objektiv Müdigkeit, die teilweise bis zur Benommenheit ging. Ähnlich werden diese Symptome auch bei Kuschinsky (12) geschildert. Wie lange diese Nebenwirkungen anhielten, ist insofern etwas schwierig zu beurteilen, als die Probanden nur während der Versuchsdauer zur Verfügung standen. Auf jeden Fall war die Intensität und die Zeitdauer der erwähnten Symptome von der Dosishöhe abhängig. Die Probanden gaben die ausgeprägtesten Wirkungen bei Libmatril an, dann folgen Laroxyl und Librium.

Diskussion

Die Funktion des Magens wird sowohl nervös wie humoral beeinflusst. Man kann dabei drei Phasen unterscheiden (3; 6; 9; 16). Eine cephalische, eine gastrische und eine intestinale Phase. Die erste wird durch den Vagus vermittelt und zwar durch direkte cholinerge Stimulation ohne das Gastrin aus den Pylorusdrüsen bewirken. Dies ist möglich durch einen cephalo-vagalen Reflexbogen, einen vago-vagalen Reflex oder durch einen lokalen Reflex. Die gastri-

sche Phase verläuft ähnlich, nur mit der Einschränkung, dass es keiner nervösen Verbindung bedarf, wie sich durch eine Vagotomie beweisen lässt. Es bedarf der Anwesenheit des Speisebreies, der durch eine mechanische Dehnung des pylorischen Magenanteils und eine Verschiebung des PH im Antrum zur alkalischen Seite hin die Sekretion auslöst und hormonal (Gastrin) auf die spezifische Drüsen überträgt. Die intestinale Phase erfolgt durch humorale Stimulierung vom Duodenum aus. Daneben spielen auch Nikotin, Acetylcholin, Histamin, verschiedene Aminosäuren und Alkohol eine gewisse Rolle. (6) Letzteres sowie die humorale Beeinflussung bleibt bei der folgenden Betrachtung aber unberücksichtigt.

Die Innervation erfolgt parasympathisch durch den Vagus, sympathisch aus dem Splanchnikus nach Umschaltung im Ganglion Coeliacum. Wie in anderen Darmabschnitten bewirkt die Reizung des Vagus im allgemeinen eine Zunahme der motorischen und sekretorischen Aktivität. Eine Sympathikusaktivierung bremst dagegen Sekretion und Motorik des Darmtraktes. Das Schlucken der Sonde, der mechanische Reiz auf die Magenwand sowie die psychische Stresssituation der Magensekretion. Dies erkennt man häufig an der starken Sekretion in den ersten Minuten nach der Intubation. Deshalb wurde diese Phase als Anpassungszeit auch nicht gewertet. Die Erregung, die auf vegetativen und somatischen Bahnen läuft, wirkt im Sinne des Reflexogens auf die motorischen und sekretorischen Funktionen des betroffenen Organs zurück. Wie man im Tierversuch beweisen konnte bewirkt eine monotone Wiederholung derselben Reizmodalität eine Gewöhnung im Sinne einer Verminderung der motorischen und vegetativen Komponenten dieser Bereitschaftsreaktion (9). Jedenfalls liesse sich die Abnahme der in dieser Untersuchung gewerteten Parameter im Laufe des Versuchs in diesem Sinne deuten. Auf diese Untersuchung übertragen würde das bedeuten, dass sich der Proband an die Versuchsbedingungen gewöhnt und sich die Magenfunktion langsam wieder auf ihre ursprünglichen Zustand im Sinne einer nur sehr geringen bzw. nicht stimulierten Sekretion einstellt. In den Fällen, wo den Probanden 1,9% NaCl-Lösung appliziert wurde, trat also kein exogener Eingriff in diesen physiologischen Gewöhnungsprozess ein. Tranquilizer (Chlordiazepoxyd) sollen polysynaptisch Rückenmarkreflexe hemmen und ausserdem das limbische System dämp-

fen. Thymoleptika (Amitryptilin) sollen sowohl peripher als auch zentral eine deutliche anticholinerge Wirkung haben (14). So ließe es sich erklären, daß beim Placeboversuch mit 0,9% NaCl-Lösung das günstigste Ergebnis im Sinne einer Volumenverminderung, einem Säurekonzentrationsabfall und einer Outputabnahme erzielt wurde. Durch die Applikation der verwendeten Psychopharmaka wurde dagegen der normale Reflexablauf gehemmt. Somit verzögerte sich die Einstellung auf das normale bzw. nicht stimulierte Erregungsniveau. Da die Thymoleptika anticholinerg wirken, könnte es sich erklären, dass Amitryptilin die anticholinerge Komponente im Sinne einer beschleunigten Gewöhnungsreaktion bewirkte.

Einen anderen Aspekt hebt Brooks (3) hervor. Mit Elektroden, die unter stereotaktischer Leitung an verschiedenen Hirnabschnitten eingeführt wurden, gelang es, eine Stimulation, bzw. Hemmung der Magensekretion zu erreichen. So ergab eine Reizung im vorderen, rostralen Anteil des Hypothalamus eine Stimulation der Magensekretion, während ein Reiz im hinteren bzw. caudalen Bereich des Hypothalamus eine Histamin gesteuerte Sekretion total zu hemmen vermochte, auf die normale Sekretion jedoch keinen Einfluss zeigte. Ähnliche Ergebnisse liessen sich auch in Versuchen am limbischen System und den Vaguskerne in der Medulla oblongata bei verschiedenen Affenarten, Hunden, Katzen und Ratten erzielen. Die Ergebnisse waren bei den einzelnen Untersuchern und den Tierarten nicht immer einheitlich. Sicherlich lassen sich Tierexperimente nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, jedoch darf man übergeordnete Zentren im ZNS, die die Magensekretion beeinflussen, auch beim Menschen annehmen. Dabei erscheint es sich vor allem um Strukturen zu handeln, die bei emotionalen Verhaltensweisen des Menschen wesentlich mitbeteiligt sind. (1; 6; 13; 16). Brooks (3) berichtet ferner, dass Emotionen und Stress Einfluß auf die Magensekretion haben. Chlordiazepoxyd und Amitryptilin wirken möglicherweise auf die gleichen Gehirnzentren, oder beeinflussen über Chemorezeptoren oder Projektionsbahnen diese die Magensekretion betreffenden damit möglicherweise verbundene stärkste Wirkung von den verwendeten Psychopharmaka erklären. Vielleicht liesse sich auch mit noch höheren Dosen eine deutlichere Hemmwirkung erzielen.

Teil B: Beeinträchtigung der Magenmotilität durch Psychopharmaka

Methode:

An nüchternen Probanden (Medizinstudenten) wurde an verschiedenen Tagen die Wirkung der Medikamente Librium (Chlordiazepoxyd), Laroxyl (Amitryptilin) und Limbratil (Kombination aus beiden) geprüft. Für 45 Versuche standen 17 Personen zu Verfügung. Drei Personen waren weiblich, 14 männlichen Geschlechtes. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 24 Jahre, 10 Personen standen je 3 x zur Verfügung, 7 Personen nur 2 x. Ein Versuch konnte wegen eines Defektes der Messapparatur nicht ausgewertet werden. Die Dosierung und die jeweilige Versuchsanzahl zeigt die folgende Tabelle.

Chlordiazepoxyd LIBRIUM		Amitryptilin LAROXYL		Kombination von C.u.A. LIBRIUM UND LAROXYL	
Dosis	Untersuchungen	Dosis	Untersuchungen	Dosis	Untersuchungen
5 mg	3	-	-	5 u. 5mg	4
10 mg	3	10 mg	4	10 u. 10mg	2
20 mg	2	20 mg	3	10 u. 20mg	2
30 mg	9	30 mg	10	20 u. 10mg	2

Um die Motilität des Magens zu bestimmen, wurde die Druckänderung im Magneantrum mit Hilfe von open-tip-Sonden gemessen. Dazu wurden die Sonden mit Wasser gefüllt und ihre Lage röntgenologisch kontrolliert. Die Sonde zur Motilitätsmessung lag am tiefsten Punkt des Magenantrums, die zweite etwa in der Mitte des Ösophagus als Pneumograph, um Atembewegungen diskriminieren zu können. Ein Stathamelement diente als Drucküberträger, als Schreiber ein Gerät der Firma Hellige.

Die ersten 30 Minuten wurden als Zeit der Anpassung an die Sonde nicht gewertet, während in den folgenden 30 Minuten die Basalmotilität gemessen wurde. In den nächsten 60 Minuten erhielten die Probanden 30 mg Paspertin (Metaclopramid) in 250 ml 5% Fructoselösung konstant infundiert. 30 Minuten nach Infusionsbeginn erfolgte die intramuskuläre Applikation des jeweiligen Psychopharmakons in den oben angegebenen Dosierungen.

Folgende Parameter wurden bei der Auswertung der Kurven berücksichtigt:

1. Die Totalamplitude = die Summe aller Höhen aller Motilitäts - werte über eine Periode von 30 Minuten (mm).
2. Die Kontraktionsfrequenz = die Summe aller Kontraktionen über eine Periode von 30 Minuten.
3. Die Basislänge = die Summe der Basis aller Motilitätswerte über eine Periode von 30 Minuten (mm).
4. Die Kontraktionsaktivität = die Summe aller Basislängen x 300 bezogen auf eine Periode von 30 Minuten.
5. Der Motilitätsindex = das Produkt aus der Summe aller einzelnen Basislängen x der Summe aller einzelnen Amplituden bezogen auf eine Periode von 30 Minuten.

Die Signifikanzberechnung erfolgte nach dem Rangsummentest nach Wilcoxon.

Ergebnisse:

Paspertin (Metoclopramid)

Bei 44 Untersuchungen standen 17 Probanden zur Verfügung. An verschiedenen Tagen wurden 10 Probanden 1 und 7 Probanden je 2 x untersucht. Unter der bereits beschriebenen Versuchsanordnung ergab sich, dass die einzelnen Probanden ein verschiedenes Verhalten an den einzelnen Tagen aufwiesen. Die Ergebnisse sind im einzelnen aus dem Tabellenblatt VIII ersichtlich. Nur 3 von 10 Probanden reagierten stets gleichsinnig auf Paspertin, während 7 sowohl eine Stimulation als Hemmung der Motilität an den verschiedenen Tagen zeigten. Bei 4 von 7 Probanden, bei denen nur 2 Untersuchungen durchgeführt wurden, fand sich eine gleichsinnige Reaktion. Unter diesen Voraussetzungen konnte eine Steigerung der Antrummotilität in 26 Fällen (60%) durch Paspertin erzielt werden. Weiterhin zeigte sich, dass dieser Effekt von der Spontanmotilität abhängig war. Die Berechnung für die 30 Minutenwerte der Basalmotilität ergab, dass nach Werten der Kontraktionsfrequenz von weniger als 13, der Totalamplitude von weniger als 66 mm, der Basislänge von weniger als 36 mm, der Kontraktionsaktivität von weniger als 8 und des Motilitätsindex von weniger als 0,29 eine Stimulation erfolgte. Lagen die Werte der Basalmotilität für die Kontraktionsfrequenz über 92, für die Totalamplitude über 1074 mm,

für die Basislänge über 90 mm, für die Kontraktionsaktivität über 20 und für den Motilitätsindex über 4,26, so wurde eine Hemmung beobachtet.

Psychopharmaka

Einzelauswertung der Versuchsreihen:

1. Librium (alle Dosen) (Chlordiazepoxyd)

Je 10 Untersuchungen brachten für keinen der gewerteten Parameter eine signifikante Hemmung ($p > 0,05$). Einzelergebnisse der 30 Minutenwerte: Kontraktionsfrequenz keine Hemmung in 4 Fällen Totalamplitude, Basislänge, Kontraktionsaktivität und Motilitätsindex keine Hemmung in je 5 Fällen. Einzelwerte sind aus den Tabellenblättern X, XVII - XX ersichtlich. Die statistische Berechnung zeigt Tabellenblatt XXI. Alle Werte, die durch Paspertin stimuliert wurden, erfuhren durch Librium eine Hemmung (siehe Tabellenblatt VIII). In den Dosen 5, 10 und 20 mg war die Wirkung wechselnd (siehe Tabelle).

2. Laroxyl (alle Dosen) Amitryptilin)

Bei je 10 Untersuchungen fanden wir für keinen Parameter ein signifikante Hemmung ($p > 0,05$). Einzelergebnisse der 30 Minutenwerte: Kontraktionsfrequenz und Kontraktionsaktivität in je 4 Fällen keine Hemmung, Totalamplitude in 6 Fällen, Basislänge in 3 Fällen und Motilitätsindex in 5 Fällen keine Hemmung. Die Einzelwerte zeigen die Tabellenblätter XI, XVII - XX. Die statistische Berechnung ist aus Tabellenblatt XXI ersichtlich. In 5 von 7 paspertin-stimulierten Werten wurde durch Laroxyl eine Hemmung erzielt. Bei den beiden Versuchen, in denen keine Hemmung erzielt wurde, handelt es sich um die Minimaldosis von 10 mg dieser Untersuchungsreihe. In den Dosen 10 und 20 mg war die Wirkung des Pharmakon wechselnd (siehe Tabelle).

3. Limbatriil (Kombination von C. u. A.)

Je 10 Untersuchungen brachten für keinen Parameter eine signifikante Hemmung ($p > 0,05$). Einzelergebnisse der 30 Minutenwerte: Kontraktionsfrequenz in 6 Fällen, Totalamplitude und Motilitäts-

index in 7 Fällen keine Hemmung, Basislänge und Kontraktionsaktivität in 6 Fällen keine Hemmung und je einmal das gleiche Ergebnis. Einzelwerte gehen aus den Tabellenblättern XII, XVII - XX sowie die statistische Berechnung aus Tabellentblatt XXI hervor. In 2 von 4 paspertinstimulierten Motilitätswerten wurde durch Limbatril keine Wirkung im Sinne der Hemmung erzielt. In diesen Fällen handelt es sich um die Minimaldosis von 5 u. 5 mg Librium u. Laroxyl. Ein Ergebnis bezüglich einer Hemmung in Abhängigkeit von der Dosishöhe zu erzielen, war wegen der geringen Versuchsanzahl nicht möglich.

In den typischen therapeutischen Einzeldosen (10 - 20 mg Librium bzw. Laroxyl) war die Wirkung der untersuchten Psychopharmaka wechseln. Es zeigte sich aber in den höheren Dosen von 30 mg eine Motilitätshemmung. Für eine gültige Aussage waren diese Versuchsgruppen jedoch zu klein. Deshalb wurden diese Versuchsreihen auf je 10 Untersuchungen erweitert.

4. Librium 30 mg (Chlordiazepoxyd)

In je 9 Untersuchungen fanden wir für jeden Parameter eine signifikante Hemmung ($p=0,05$). Die 30 Minutenwerte der Kontraktionsfrequenz, der Totalamplitude, der Basislänge, der Kontraktionsaktivität und des Motilitätsindex brachten nur in je 1 Fall keine Hemmung. Einzelwerte sind aus den Tabellenblättern XIII, XV ersichtlich. Die Durchschnittswerte dieser Parameter sind für diese Reihe graphisch dargestellt. Alle 7 durch Paspertin stimulierten Werte erfuhren keine Hemmung. (Siehe Tabellenblatt VIII).

5. Laroxyl 30 mg (Amitryptilin)

Je 10 Untersuchungen erbrachten für jeden Parameter eine signifikante Hemmung ($p 0,01$). Für die 30 Minutenwerte ergab sich in allen Versuchen eine Hemmung der Kontraktionsfrequenz, der Totalamplitude, der Basislänge, der Kontraktionsaktivität und des Motilitätsindex. Einzelwerte gehen aus den Tabellenblättern XIV, XVI hervor. Die Durchschnittswerte für diese Parameter sind für diese Reihe ebenfalls graphisch dargestellt. Alle 10 durch Paspertin stimulierten Werte erfuhren auch eine Hemmung (siehe Tabellenblatt VIII).

Wirkung der Psychopharmaka auf die Antrummotilität

Chlorodiazepoxyd (Librium ^(R))			Amitryptilin (Laroxyl ^(R))			Chlorodiazepoxyd + Amitryptilin (Limbatril ^(R))		
Dosis (mg)	Zahl der Untersuchungen		Dosis (mg)	Zahl der Untersuchungen		Dosis (mg)	Zahl der Untersuchungen	
	Hemmung (M.I.)			Hemmung (M.I.)			Hemmung (M.I.)	
	ja	nein		ja	nein		ja	nein
5	2	1	-	-	-	5+5	0	4
10	1	2	10	1	3	10+10	0	2
20	0	2	20	1	2	10+20	1	1
30	8	1	30	10	0	20+10	1	1

Diskussion:

Motilität resultiert aus der Aktivität der glatten Muskelzellen. Als Ergebnis der Kontraktion der Ringmuskulatur entstehen die peristaltischen Wellen. Wir verwenden für die Messung der Motilität die Aufzeichnung des absoluten Druckes und seiner Änderung. Die Messung von Druckänderungen gestattet zuverlässige Angaben über die motorische Aktivität des Gastrointestinaltraktes. Code (4) unterscheidet 3 Wellentypen: Typ I sorgt für die Mischung, Typ II für das Vorwärtsbewegen des Speisebreies. Beide unterscheiden sich nur durch die Amplitude. Typ III wird als Tonuskontraktion bezeichnet, ist sehr klein und kommt vor allem in Antrum vor. Letzterer ist unabhängig von den Mahlzeiten oder dem Füllungszustand des Magens und ändert sich kaum. Code unterteilt ferner in Wellen, die durch den Hunger hervorgerufen werden, weiterhin in Abhängigkeit von der Art und Schnelligkeit der zugeführten Speise. Uns erschien eine derartige Differenzierung für die Auswertung nicht so wichtig, da die Probanden nüchtern waren und wir die Motilität zu stimulieren versuchten. Die Schwierigkeit diese Testen der Psychopharmaka bezüglich eines spezifischen Nahrungseffektes lag daran, dass die Motilität erst gesteigert werden musste. Dabei ist eine niedrige Ausgangsmotilität genauso von Bedeutung wie ebenso die Motilität nicht unerheblich von der psychophysischen Gesamtverfassung des Menschen abhängt. Metoclopramid stimulierte zweifellos die Motilität, wirkte aber auf Tonus und Kinetik des oberen Darmtraktes normalisierend, d.h. eine ursprüngliche Hypomotilität erfährt eine Steigerung, eine ursprüngliche Hypermotilität eine Hemmung. Allerdings gewährleistet eine Stimulation mit cholinergen Pharmaka auch keine gleiche Ausgangslage. Eine Aspiration des Magensekretes wäre für weitere Versuche auch von Bedeutung, da es sich gezeigt hat, dass der p_H über Osmorezeptoren eine Rolle spielen kann. (10; 15).

Die Motorik des Magendarm-Traktes erfolgt durch verschiedene Steuermechanismen. Eine genaue Erklärung dieser Vorgänge kann dabei oft nicht gegeben werden. Thomas und v. Baldwin berichten davon zusammenfassend. (15). Einmal erfolgt eine Regulation durch das vegetative Nervensystem. Der Sympathikus erscheint dabei nur eine geringe Rolle zu spielen. So kann der Vagus allein durch afferente und efferente Fasern bei grösserer Reizstärke im Sinne eine Hem-

mung, bei geringem Reiz im Sinne einer Stimulation wirken. Diese Reaktion ist ausserdem noch abhängig vom vorherigen Kontraktionszustand. Von Bedeutung sind auch intramurale Mechanismen, die über verschiedene Rezeptoren und afferente Neuronen in den lokalen Nervenplexus wirken. Aminosäuren und Fette wirken wiederum über den pH und die verschiedenen hormonelle Zusammensetzung des Sekretes, Mechanorezeptoren. So hemmt z.B. eine Reizung des Peritoneums oder eine Obstruktion der höheren Harnwege die Motilität. Man kennt ebenfalls Reflexbogen, so gastrocephale Reflexe (Sehen-Niesen) gastrogastrale Reflexe (Nahrungskontakt) und entrogastrale Reflexe (Pfüllungszustand der Organe). Man hat ferner an Tieren wie Hunden, Katzen und Affen eine Beeinflussung durch Reizung verschiedener Hirnabschnitte feststellen können. So z.B. im Großhirn in einer Region des lobus frontalis, der vordere Teil der area cingidea wirkte im Sinne einer Stimulation, der hintere im Sinne einer Hemmung. In der area olfactoria liess sich beides erreichen. Das limbische System besonders im Gebiet der commissura anterior wirkte stimulierend. Auch die Blenccephalen gelang es im Thalamus wie Hypothalamus zu stimulieren wie hemmend zu wirken. Weiterhin gibt es auch im Mittelhirn, in der Medulla oblongata besonders im dorsalen Vaguskernegebiet Strukturen, die sowohl stimulierend wie hemmend wirken. Dabei konnte man Faserzüge feststellen, die diese Strukturen miteinander verbinden, so dass die Möglichkeit der Projektion auf tiefer gelegene Kerne im Hinterhirn über die Vierhügelplatte und die Reticularformation auf die Vaguskernegebiete möglich erscheint. Eliassen (4) fand, dass die Nn. splanchnici die efferenten Bahnen für die Stimulation vom ventrolateralen Teil des Hypothalamus, des Tegmentums und der Reticularisformation enthalten. Alle anderen Effekte werden durch die Vagus übertragen. Diese Wirkungen konnte man durch die Splanchnikotomie, Vagotomie und auch Atropin unterdrücken. Man nimmt an, dass die Reaktion der einzelnen Regionen von der Information abhängt, die sie aus dem Körper erhält. auch Emotionen können auf die Motilität Einfluss nehmen. Über die Aussage von Tierexperimenten für den Menschen ist schon an anderer Stelle gesprochen worden.

Die Wirkung von Metoclopramid wäre auf Grund ihres Angriffspunktes zu erklären. Justin-Besancon, Jacobi und Brodie (8; 7) vertreten die Auffassung, dass der Angriffspunkt in der Medulla oblongata liegt, von wo aus die Motilität des oberen Magen-Darm-Traktes reguliert werden soll. Der "spasmolytische" Effekt von Chlordiazepoxyd und Amitriptylin ist wahrscheinlich durch das limbische System über Projektionsbahnen und Chemorezeptoren vermittelt, wo durch eine hemmende und modulierende Wirkung zustande kommt (5). Ausserdem sind Spasmen des Magen-Darm-Traktes, die klinisch mit Chlordiazepoxyd und Amitriptylin behandelt werden, gewöhnlich durch psychischen Stress ausgelöst. Zudem erscheint es denkbar, dass diese Psychopharmaka einen deutlicheren spasmolytischen Effekt z.B. am Reizkolon ausüben, als sie es in diesem Falle der pharmakologisch stimulierten Motilität tun.

Zusammenfassung:

=====

Teil A: Beeinträchtigung der Magensekretion

In insgesamt 42 Untersuchungen wurde die Wirkung der Medikamente Librium (Chlordiazepoxyd), Laroxyl (Amitryptilin) und ihre Kombination (Linbatri) auf die Magensekretion untersucht. Bei Laroxyl und Linbatri ergab sich eine signifikante Volumenverminderung. Der Säurekonzentrationsabfall und die Outputabnahme waren hingegen nicht signifikant. Die Untersuchung von Librium ergab in keinem Fall einen signifikanten Abfall. Im Vergleich dazu waren beim Placeboversuch Volumenverminderung, Säurekonzentrationsabfall und Outputabnahme in jedem Fall signifikant und auch in jedem Fall grösser als bei den Psychopharmaka. Die Wirkung von Chlordiazepoxyd, Amitryptilin und ihrer Kombination liegt also weniger in einer speziellen Wirkung im Sinne einer Hemmung der Sekretion, sondern sicherlich mehr in der damit einhergehenden Dämpfung der affektiven Spannungen. Eine Beziehung zwischen der Dosishöhe und einer dadurch bewirkten Verminderung von Volumen, Säurekonzentration und Output zu erzielen, war nicht möglich, weil dazu die Versuchsgruppen zu klein waren.

Teil B: Beeinträchtigung der Magenmotilität

Mit Hilfe der open-tip-Sonden in Verbindung mit einem Stathamelement wurde der Druck im menschlichen Antrum in insgesamt 44 Untersuchungen gemessen. Es wurde die Wirkung von Chlordiazepoxyd, Amitryptilin, deren Kombination sowie Metoclopramid untersucht. Es ergab sich eine signifikante Hemmung der durch Metoclopramid hervorgerufenen Motilität für die Dosen von 30 mg. Die Wirkung in den therapeutisch üblichen Dosen 5, 10 und 20 mg war wechselnd. Das Kombinationspräparat wirkte am geringsten. Amitryptilin hatte eine stärkere inhibitorische Wirkung als Chlordiazepoxyd. Beide müssen in höheren Dosen verabreicht werden. Metoclopramid wirkt bei i.v. Applikation als Infusion wahrscheinlich im Sinne einer "Normalisierung" der Motilität.

Rangsummentest nach Wilcoxon

A) Unterschied zwischen basaler und stimulierter Sekretion:

1) Volumen

Versuch	Volumen- differenz	Rangordnungs- zahl	
1	33,5	11	
2	1	1	
3	-20	-9	
4	30	10	
5	-6	-5	
6	14	8	
7	10	6,5	Irrtumswahrscheinlichkeit
8	4	3,5	P 0,05
9	10	6,5	d.h. kein signifikanter
10	-2	-2	Abfall
11	4	3,5	

2) Konzentration

Versuch	Konzentrations- differenz	Rangordnungs- zahl	
1	17,5	7	
2	-19,2	-8	
3	-9,7	-3	
4	0,8	1	
5	23,3	10	
6	34,3	11	Irrtumswahrscheinlichkeit
7	-20	-9	P 0,05
8	11,5	4	
9	-4,6	-2	d.h. kein signifikanter
10	11,8	5	Abfall
11	-14,5	-6	

3) Output

Versuch	Output- differenz	Rangordnungs- zahl	
1	2,162	11	
2	-1,216	-7	
3	-1,653	-9	
4	0,539	4	
5	1,032	6	
6	1,848	10	Irrtumswahrscheinlichkeit
7	-1,638	-8	P 0,05
8	0,365	2	d.h. kein signifikanter
9	-0,103	-1	Abfall
10	0,503	3	
11	-0,754	-5	

B) Vergleich Librium gegen Placebo

1) Volumen

Versuch	Placebo	Librium	Differenz	Rangzahl
1	8	33,5	-27,5	-6
2	10	1	9	1
3	4	-20	24	5
4	10	-6	16	4
5	28	14	14	3
6	10	10	0	-
7	69	-2	71	7
8	16	4	12	2

P 0,05
d.h. nicht signifi-
kant

Bei 8 Versuchen Placeboabfall 7x grösser

2) Konzentration

Versuch	Placebo	Librium	Differenz	Rangzahl
1	19	17,5	1,5	3
2	12,5	-19,2	31,7	7
3	-3,2	-9,7	6,5	5
4	9,1	-23,2	32,3	8
5	37,3	34,3	3	4
6	-3,4	-4,6	1,2	2
7	12,3	11,8	0,5	1
8	6	-14,5	20,5	6

P = 0,01
d.h. signifikant

Bei 8 Versuchen Placeboabfall 8 x grösser

3) Output

Versuch	Placebo	Librium	Differenz	Rangzahl
1	1,836	2,162	-0,222	-3
2	1,886	-1,216	3,102	6
3	0,478	-1,653	2,131	5
4	0,924	1,042	-0,112	-2
5	5,221	1,848	3,373	7
6	-0,102	-0,123	0,021	1
7	4,192	0,503	4,689	8
8	1,559	0,754	0,805	4

P 0,05
d.h. nicht signi-
fikan

Bei 8 Versuchen Placeboabfall 6 x grösser

Signifikanzberechnung:

Rangsummentest nach Wilcoxon:

A) Unterschied zwischen basaler und stimulierter Sekretion:

1) Volumen

Versuch	Volumen- differenz	Rangordnungs- zahl	
1	15	6,5	
2	18	8	
3	24	10	
4	2	1	
5	10	5	Irrtumswahrscheinlichkeit
6	20	9	P 0,01
7	15	6,5	d.h. signifikanter Abfall
8	80	11	
9	4	3	
10	5	4	
11	3	2	

2) Konzentration

Versuch	Konzentrations- differenz	Rangordnungs- zahl	
1	-13,9	-6	
2	-19	-8	
3	-12	-5	
4	-27,7	-10	
5	5,2	4	P 0,05
6	-2	-2	
7	-4,5	-3	d.h. kein signifikanter
8	0	-	Abfall
9	21,6	9	
10	-16,9	-7	
11	-0,3	-1	

3) Output

Versuch	Output- differenz	Rangordnungs- zahl	
1	0,178	4	
2	0,105	1	
3	1,107	8	
4	-1,343	-9	
5	0,175	3	P 0,05
6	0,294	6	
7	0,121	2	d.h. kein signifikanter
8	6,806	11	Abfall
9	1,705	10	
10	-0,730	-7	
11	0,277	5	

B) Vergleich Laroxyl gegen Placebo

IV

1) Volumen

Versuch	Placebo	Laroxyl	Differenz	Rangzahl
1	28	15	13	7
2	10	18	-8	-4
3	6	24	-18	-8
4	4	2	2	1
5	69	80	-11	-5
6	16	4	12	6
7	10	5	5	2
8	10	3	7	3

P 0,05
d.h. nicht signifikant

Bei 8 versuchen Placeboabfall 5 x grösser

2) Konzentration

Versuch	Placebo	Laroxyl	Differenz	Rangzahl
1	37,3	-13,9	51,2	8
2	12,5	-19	31,5	7
3	19	-12	31	6
4	-3,2	-27,7	24,5	5
5	12,3	0	12,3	2
6	6	21,6	-15,6	-4
7	-3,4	-16,7	13,3	3
8	9,1	-0,3	8,8	1

P = 0,05
d.h. signifikant

Bei 8 Versuchen Placeboabfall 7 x grösser

3) Output

Versuch	Placebo	Laroxyl	Differenz	Rangzahl
1	5,221	0,178	5,043	8
2	1,886	0,105	1,781	6
3	1,836	1,107	0,729	4
4	0,478	-1,443	1,921	7
5	4,192	6,806	-1,214	-5
6	1,559	1,705	-0,146	-1
7	-0,102	-0,730	0,628	2
8	0,924	0,277	0,647	3

P 0,05
d.h. nicht signifi-
kant

Bei 8 Versuchen Placeboabfall 6 x grösser

Signifikationsberechnung

V

Rangsummentest nach Wilcoxon :

A) Unterschied zwischen basaler und stimulierter Sekretion:

1) Volumen

Versuch	Volumen- differenz	Rangordnungs- zahl
1	15	6
2	3	2,5
3	17	8
4	-3	-2,5
5	-14	-5
6	38	10
7	16	7
8	5	4
9	26	9
10	2	1

P 0,05
d.h. signifikanter
Abfall

2) Konzentration

Versuch	Konzentrations- differenz	Rangordnungs- zahl
1	6	3
2	3,3	2
3	8	4
4	-9	-7
5	8,5	5,5
6	15	10
7	-2,5	-1
8	-8,5	-5,5
9	10,8	9
10	-10	-8

P 0,05
d.h. kein signifikant
Abfall

3) Output

Versuch	Output- differenz	Rangordnungs- zahl
1	0,636	6
2	0,406	3
3	1,587	8
4	-0,693	-7
5	-0,160	-1
6	4,392	10
7	0,655	5
8	-0,178	-2
9	2,858	9
10	-0,623	-4

P 0,05
d.h. kein signifikant
Abfall

B) Vergleich Limbatriil gegen Placebo

VI

1) Volumen

Versuch	Placebo	Limbatriil	Differenz	Rangzahl	
1	10	3	7	1,5	
2	6	17	-11	-5,5	
3	1	-3	7	1,5	
4	10	-14	24	7	P 0,05
5	28	38	-10	-4	d.h. kein signifi-
6	16	5	11	5,5	kant
7	62	26	43	8	
8	10	2	8	3	

Bei 8 Versuchen Placeboabfall 6 x grösser

2) Konzentration

Versuch	Placebo	Limbatriil	Differenz	Rangzahl	
1	9,1	,3,3	5,8	3,5	
2	19	12	7	6	
3	-3,2	-9	5,8	3,5	
4	12,5	8,5	4	2	P = 0,01
5	37,3	15	22,3	8	d.h. signifikant
6	6	-8,5	14,5	7	
7	12,3	10,8	1,5	1	
8	-3,4	-10	6,6	5	

Bei 8 Versuchen Placeboabfall 8 x grösser

3) Output

Versuch	Placebo	Limbatriil	Differenz	Rangzahl	
1	0,924	0,416	0,508	2	
2	1,836	1,587	0,249	1	
3	0,478	-0,693	1,171	5	
4	1,886	-0,160	2,046	8	P = 0,01
5	5,221	4,392	0,929	4	d.h. signifikant
6	1,559	-0,178	1,737	7	
7	4,192	2,828	1,364	6	
8	-0,102	-0,623	0,521	3	

Bei 8 Versuchen Placeboabfall 8 x grösser

Rangsummentest nach Wilcoxon:

Unterschied zwischen basaler und stimulierter Sekretion:

1) Volumen

Versuch	Volumen- differenz	Rangordnungs- zahl	
1	4	1	
2	6	2	
3	10	4	
4	22	7	
5	69	10	P 0,01
6	10	4	d.h.signifikanter
7	10	4	Abfall
8	28	8	
9	16	6	
10	64	9	

2) Konzentration

Versuch	Konzentrations- differenz	Rangordnungs- zahl	
1	-3,2	-1	
2	19	9	
3	12,5	8	
4	8,3	5	
5	12,3	7	P = 0,01
6	-3,4	-2	d.h.signifikanter
7	9,1	6	Abfall
8	37,3	10	
9	6	3	
10	6,3	4	

3) Output

Versuch	Output- differenz	Rangordnungs- zahl	
1	0,478	2	
2	1,836	6	
3	1,886	7	
4	0,894	3	
5	4,192	9	P 0,01
6	-0,102	-1	d.h.signifikanter
7	0,924	4	Abfall
8	5,221	10	
9	1,559	5	
10	3,307	8	

Wirkung der Psychopharmaka auf die Paspertinstimulierte Motilität

Versuchsreihe Stimulation durch Paspertin Hemmung durch Psychphar

Librium	4	4
Laroxyl	7	5
Limbatriel	4	2
Librium 30 mg	7	7
Laroxyl 30 mg	10	10

Individuelles Verhalten der Probanden
auf Metoclopramid an verschiedenen Tagen

Wirkung von Metoclopramid auf die Antrummotilität

	untersuchte Personen	Zahl der Untersuchungen	
		Anstieg (M.I.)	Abfall (M.I.)
I.	4	2	-
	3	1	1
II.	2	3	-
	1	-	3
	2	2	1
	5	1	2

. Ergebnisse von 14 Untersuchungen an 7 gesunden Probanden

I. 30 Untersuchungen an 10 gesunden Probanden

Ganzwertbestimmung für Paspertin

1. Kontraktionsfrequenz

$$92 + 13 = 105 = 52,5$$

$$52,5 \pm 39,5$$

$$92 - 13 = 79 = 39,5$$

d.h. bei Werten der KF über 92 tritt eine Hemmung

bei Werten unter 13 eine Stimulation durch Paspertin auf.

2. Totalamplitude

$$1074 + 66 = 1140 = 570$$

$$570 \pm 504$$

$$1074 - 66 = 1008 = 504$$

d.h. bei Werten der TA über 1074 tritt eine Hemmung

bei Werten unter 26 eine Stimulation durch Paspertin auf.

3. Basislänge

$$90 + 26 = 116 = 58$$

$$58 \pm 32$$

$$90 - 26 = 64 = 32$$

d.h. bei Werten der BL über 90 tritt eine Hemmung

bei Werten unter 26 eine Stimulation durch Paspertin auf.

4. Kontraktionsaktivität

$$20 + 8 = 28 = 14$$

$$14 \pm 6$$

$$20 - 8 = 12 = 6$$

d.h. bei Werten der KA über 20 tritt eine Hemmung

bei Werten unter 8 eine Stimulation durch Paspertin auf.

5. Motilitätsindex

$$4,28 + 0,28 = 4,56 = 2,28$$

$$2,28 \pm 2$$

$$4,28 - 0,28 = 4 = 2$$

d.h. bei Werten des MI über 4,28 tritt eine Hemmung

bei Werten unter 0,28 eine Stimulation durch Paspertin auf.

Motilitätsindizes für Librium

P

VN	I	II	III	Dosis (mg)
16	1,91	7,01	1,37	5
6	3,81	0,20	1,46	5
22	0,50	3,21	0,45	5
26	1,64	0,98	2,91	10
24	5,92	0,57	10,53	10
4	5,59	0,49	6,33	20
23	2,86	1,21	1,05	10
14	3,87	1,78	2,76	20
12	4,28	7,20	0,10	30
11	2,54	3,45	2,37	30
X	3,29	2,61	2,93	
S	1,73	2,61	3,20	
	1,24	1,87	2,29	

Wilcoxon - Test :

II : I : n = 10 S = +21,5 P 0,05
 II : III : n = 10 S = -26 P 0,05

Motilitätsindizes für Laroxyl

VN	I	II	III	Dosis (mg)
1	1,59	4,05	0,25	10
7	3,43	0,31	0,46	10
21	0,36	1,81	4,69	10
20	0,28	0,22	1,52	10
19	0,49	1,85	1,39	20
2	2,59	1,10	1,70	20
18	3,79	3,30	3,98	20
13	2,20	3,02	0,38	30
5	2,31	5,86	0,15	30
8	3,15	3,61	0,96	30
X	2,02	2,51	1,55	
S	1,3	1,79	1,58	
	0,93	1,28	1,28	

Wilcoxon - Test :

II : I : n = 10 S = -19 P 0,05

II : III : n = 10 S = +21 P 0,05

Motilitätsindizes für Librium-Laroxyl

VN	I	II	III	Dosis (mg)
17	6,90	1,80	6,62	5 + 5
10	1,83	2,64	7,65	5 + 5
27	0,16	0,63	3,28	5 + 5
29	4,51	3,47	5,98	5 + 5
25	4,78	0,46	2,67	10 + 10
3	3,52	0,85	2,98	10 + 10
28	2,11	2,95	0,66	20 + 10
15	4,59	0,40	6,83	20 + 10
9	4,98	5,99	3,21	10 + 20
30	2,57	0,26	2,10	10 + 20
X	3,60	1,94	4,20	
S	1,95	1,84	2,37	
S	1,40	1,32	1,69	

Wilcoxon - Test:

II : I : n = 10; S = + 10; P 0,05

II : III : n = 10; S = + 11; P 0,05

H. Stolz

P

Motilitätsindizes für Librium 30

VN	I	II	III	Dosis (mg)
12	4,28	7,20	0,10	30
11	2,54	3,45	2,37	"
31	7,50	6,06	3,13	"
32	4,04	4,30	0,00	"
33	4,30	2,14	1,00	"
43	1,99	1,69	1,67	"
36	1,68	4,73	2,70	"
39	9,53	0,52	3,70	"
42	1,58	8,58	1,33	"
X	4,16	4,30	1,78	
S	2,74	2,66	1,30	
S	2,11	2,04	1,00	

Wilcoxon - Test:

II : I : n = 9; S = -20; P 0,05

II : III : n = 9; S = - 6; P 0,05

H. Stolz

19

Motilitätsindizes für Laroxyl 30

VN	I	II	III	Dosis (mg)
5	2,31	5,86	0,15	30
8	3,15	3,61	0,96	"
13	2,20	3,02	0,38	"
35	2,48	3,20	0,20	"
41	1,34	6,44	0,14	"
34	2,74	2,41	3,14	"
40	1,79	3,55	0,12	"
44	0,63	1,82	0,64	"
38	4,96	2,93	1,86	"
45	0,99	9,88	0,09	"
X	2,26	4,27	0,77	
S	1,23	2,44	1,00	
S	0,88	1,75	0,71	

Wilcoxon - Test :

II + I : n = 10; S = -8; P = 0,05
 II + III : n = 10; S = -1; P 0,01

LIBRIUM 30 mg

30 Minutenwerte der

Kontraktionsfrequenz

VN	I	II	III
12	27	65	4
11	44	92	88
31	35	105	67
32	41	81	0
33	37	46	31
43	72	76	40
36	81	108	60
39	116	22	79
42	72	111	44

X	58,3	78,4	45,9
S	28,9	30,1	30,9
	22,2	23,1	23,7

Basislänge

VN	I	II	III
12	44	90	3
11	59	114	93
31	69	141	87
32	54	111	0
33	60	51	42
43	75	84	48
36	72	109	65
39	147	24	87
42	66	141	45

X	71,8	96,1	52,2
S	29,8	39	34,6
	22,9	30	26,6

Totalamplitude

VN	I	II	III
12	810	2158	32
11	585	1186	718
31	916	1842	710
32	802	1428	0
33	874	522	224
43	596	618	396
36	536	1264	762
39	2828	168	1129
42	506	2594	334

X	939,2	1308,9	478,3
S	724,7	797,4	376,7
	557	612,9	289,6

Kontraktionsaktivität

VN	I	II	III
12	9,77	20,66	0,66
11	13,11	25,33	20,66
31	15,33	31,33	19,33
32	12	21,33	0
33	13,33	11,33	9,33
43	16,66	18,66	10,66
36	16	24,66	14
39	36	5,33	19,33
42	14,66	31,33	10

X	16,3	21,1	11,6
S	7,7	8,6	7,7
	5,9	6,6	5,9

L A R O X Y L 30 mg

30 Minutenwerte der

Kontraktionsfrequenz

VN	I	II	III
----	---	----	-----

5	32	51	2
8	58	85	25
13	49	77	23
35	52	77	8
41	51	106	16
34	44	50	34
40	24	60	10
44	22	63	17
38	75	77	53
45	52	129	10

X	45,9	77,4	19,8
S	16,2	24,7	15
	11,6	17,7	10,7

Totalamplitude

VN	I	II	III
----	---	----	-----

5	589	1222	42
8	834	1010	322
13	530	825	100
35	684	1016	68
41	504	2002	84
34	574	772	662
40	468	996	82
44	156	576	184
38	1074	1076	616
45	362	3086	4444

X	577,5	1258,1	220,4
S	251,1	745,9	236,1
	179,6	533,6	168,9

Basislänge

VN	I	II	III
----	---	----	-----

5	49	93	3
8	83	119	25
13	43	83	20
35	54	84	9
41	51	123	15
34	48	60	36
40	33	69	9
44	24	63	21
38	81	84	60
45	48	153	9

X	51,4	93,1	20,7
S	18,5	29,8	16,8
	13,2	21,3	12,1

Kontraktionsaktivität

VN	I	II	III
----	---	----	-----

5	10,88	20,66	0,66
8	18,44	26,44	5,55
13	9,55	18,44	4,44
35	12	18,66	2
41	11,33	27,33	4
34	10,66	13,33	8
40	7,33	15,33	2
44	5,33	14	4,66
38	18	18,66	13,33
45	10,66	34	2

X	11,4	20,7	4,7
S	4,1	6,6	3,7
	2,9	4,7	2,7

30 Minutenwerte der Kontraktionsfrequenz

VN	I	II	III	Dosis (mg)	VN	I	II	III	Dosis (mg)	VN	I	II	III	Dosis
16	92	142	63	5	1	20	57	16	10	17	140	67	143	5
6	63	8	14	5	7	67	12	14	10	10	48	52	106	5
22	32	44	10	5	21	19	51	97	10	27	12	27	57	5
26	45	24	20	10	20	9	11	24	10	29	26	40	27	5
24	87	24	77	10	19	32	54	51	20	25	53	13	57	10
4	86	17	109	20	2	13	10	8	20	3	75	21	55	10
23	73	42	33	10	18	87	63	87	20	28	43	60	20	20
14	95	61	115	20	13	49	77	23	30	15	39	20	56	20
12	27	65	4	30	5	32	51	2	30	9	38	54	31	20
11	44	92	88	30	8	58	85	25	30	30	78	24	10	20

X	64,4	51,9	53,3		X	38,6	47,1	34,7		X	55,2	37,8	56,2
S	25,8	40,6	42,3		S	25,8	27,2	33		S	35,9	19,3	40,8
1	18,5	29,1	30,3			18,4	19,5	23,6			25,7	13,8	29,2

Librium

laroxyl

laroxyl + Librium

30-Minutenwerte der Basislänge

VN	I	II	III	Dosis(mg)	VN	I	II	III	Dosis(mg)	VN	I	II	III	Dosis(mg)
16	90	153	57	5	1	30	77	15	10	17	177	63	168	5
6	118	11	21	5	7	99	17	18	10	10	44	54	132	5
22	24	64	12	5	21	18	51	90	10	27	12	27	66	5
26	57	27	39	10	20	9	12	28	10	29	36	51	45	5
24	112	21	108	10	19	36	54	39	20	25	81	12	69	10
4	146	23	129	20	2	26	20	15	20	3	123	46	66	10
23	90	42	36	10	18	141	75	93	20	28	57	63	24	20
14	120	69	141	20	13	43	83	20	30	15	69	22	95	20
12	44	90	3	30	5	49	93	3	30	9	55	86	48	10
11	59	114	93	30	8	83	119	25	30	30	90	18	18	20

X	86	61,4	63,9	X	53,4	60,1	34,6	X	74,4	44,2	73,1
S	39	46,2	50,2	S	41,6	35,7	31,4	S	47,3	23,8	47,1
	27,9	33,1	35,9		29,8	25,6	22,5		33,9	17,1	33,7

Librium

Laroxyl

Laroxyl + Librium

30-Minutenwerte der Kontraktionsaktivität

VN	I	II	III	Dosis(mg)	VN	I	II	III	Dosis(mg)	VN	I	II	III	Dosis(mg)
16	20	34	12,66	5	1	6,66	17,11	3,33	10	17	38,66	14	37,33	5
6	29,55	2,44	4,66	5	7	22	3,77	4	10	10	9,77	12	29,33	5
22	5,33	14,22	2,66	5	21	4	11,33	20	10	27	2,66	6	11,33	5
26	12,66	6	8,66	10	20	2	2,66	6,22	10	29	8	11,33	10	5
24	24,88	4,66	27,33	10	19	8	12	8,66	20	25	18	2,66	15,33	10
4	24	5,11	28,66	20	2	8	4,44	3,33	20	3	27	13,33	14,66	10
23	20	9,33	8	10	18	31,33	16,66	20,66	20	28	12,66	17,33	5,33	20
14	26,66	15,33	31,33	20	13	9,55	18,44	4,44	30	15	15,33	4,88	21,11	20
12	9,77	20,44	0,66	30	5	10,88	20,66	0,66	30	9	12,22	19,11	10,66	20
11	13,11	25,33	20,66	30	8	18,44	26,44	5,55	30	30	20	4	4	20

X	18,6	13,7	14,5	X	12,1	13,4	7,7	X	16,4	10,5	15,9
S	8	10,3	11,5	S	9,1	7,9	7	S	10,3	5,8	10,6
	5,7	7,4	8,2		6,5	5,7	5		7,4	4,1	7,6

Librium

Laroxyl

Laroxyl + Librium

VN	I	II	III	Dosis(mg)	VN	I	II	III	Dosis(mg)	VN	I	II	III	Dosis(mg)
16	624	2718	404	5	1	285	1024	80	10	17	2348	468	1752	5
6	768	50	262	5	7	942	58	120	10	10	788	776	2264	5
22	148	676	70	5	21	120	514	1204	10	27	60	206	748	5
26	438	218	520	10	20	66	60	230	10	29	724	644	642	5
24	2195	198	2402	10	19	180	432	450	20	25	1028	108	546	10
4	1504	100	1716	20	2	366	161	258	20	28	500	822	230	10
23	714	382	314	10	18	1114	770	1156	20	3	951	162	680	10
14	933	386	1400	20	13	530	825	100	30	15	516	104	1088	20
12	810	2158	32	30	5	589	1222	42	30	9	1054	1843	402	20
11	585	1186	718	30	8	834	1010	322	30	30	900	120	244	20

1														
X	872	808,2	783,8		X	502,6	607,6	396,2		X	886,9	525,3	865,6	
S	582,2	929,6	792,6		S	363,9	425,2	431,3		S	595,8	543,1	660,3	
	416,5	665	567			260,3	304,2	308,6			426,2	388,5	472,3	

Librium

Laroxyl

Laroxyl + Librium

Medikamentenwirkung: II : III (Wilcoxon-Test)

Librium Laroxyl Laroxyl-Librium Librium 30 mg Laroxyl 30 mg

Kontraktionsfrequenz

P 0,05 4xkeine Hemmung	P 0,05 4xkeine Hemmung	P 0,05 6xkeine Hemmung	P= 0,05 1xkeine Hemmung	P 0,01 10xHemmung
------------------------------	------------------------------	------------------------------	-------------------------------	----------------------

Totalamplitude

P 0,05 5xkeine Hemmung	P 0,05 6xkeine Hemmung	P 0,05 7xkeine Hemmung	P 0,05 1xkeine Hemmung	P 0,01 10xHemmung
------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	----------------------

Basislänge

P 0,05 5xkeine Hemmung	P 0,05 3xkeine Hemmung	P 0,05 6xkeine Hemmung 1xgleiches Ergebnis	P= 0,05 1xkeine Hemmung	P 0,01 10xHemmung
------------------------------	------------------------------	--	-------------------------------	----------------------

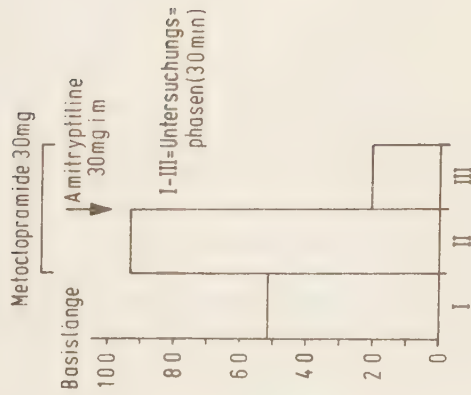
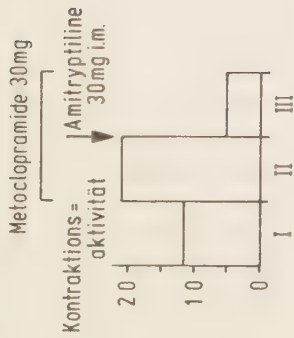
Kontraktionsaktivität

P 0,05 5xkeine Hemmung	P 0,05 4xkeine Hemmung	P 0,05 6xkeine Hemmung 1xgleiches Ergebnis	P= 0,05 1xkeine Hemmung	P 0,01 10xHemmung
------------------------------	------------------------------	--	-------------------------------	----------------------

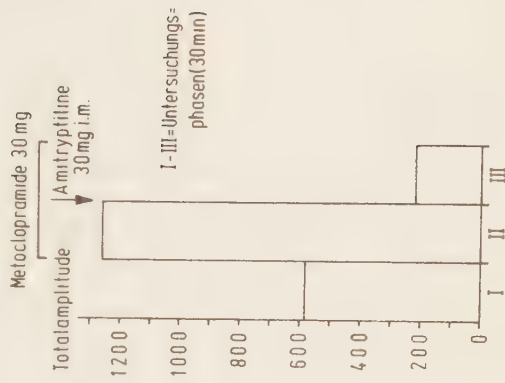
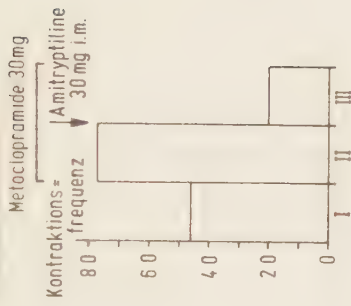
Motilitätsindex

P 0,05 5xkeine Hemmung	P 0,05 5xkeine Hemmung	P 0,05 7xkeine Hemmung	P= 0,05 1xkeine Hemmung	P 0,01 10xHemmung
------------------------------	------------------------------	------------------------------	-------------------------------	----------------------

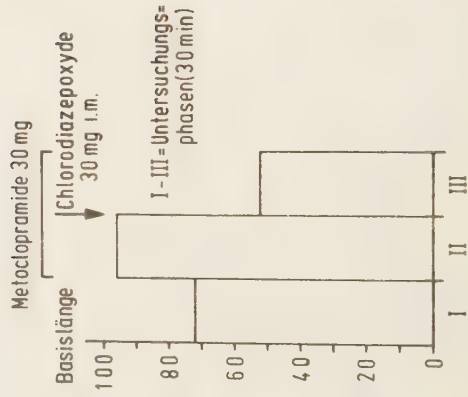
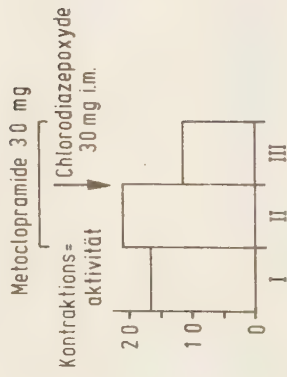
Amitryptiline



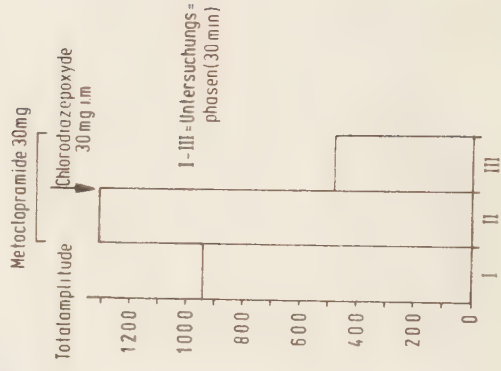
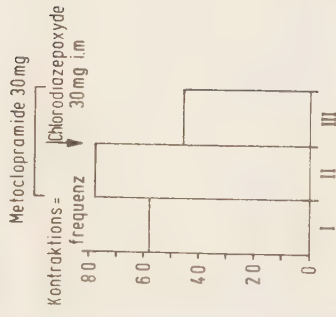
Amitryptiline

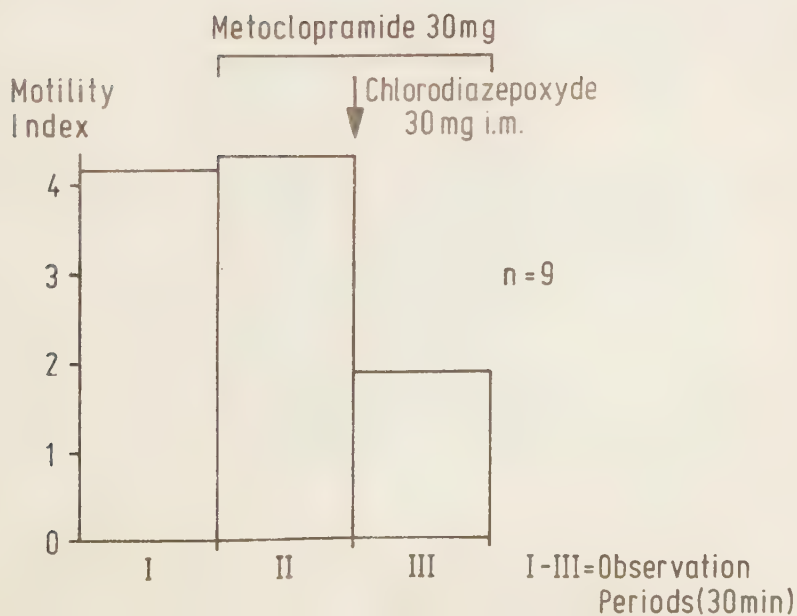
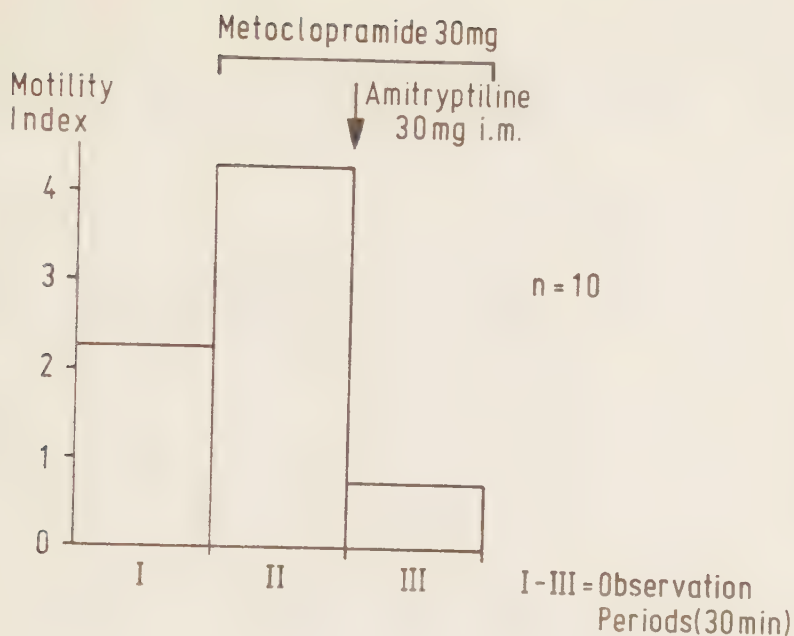


Chlorodiazepoxyde



Chlorodiazepoxyde





Literaturverzeichnis:

1. BRINKMAYER, W., G. PILLERI: Die retikuläre Formation des Hirnstammes und ihr Bedeutung für das vegetativ-affektive Verhalten. Hofmann la Roche, Wien G.m.b.H. 1965
2. BLUM, J. E., A. HÜRLIMANN : Zur Beeinflussung der durch Immobilisation ausgelösten Magenulcera durch Psychopharmaka: Verstärkung der Schutzeinwirkung von Amitryptilin durch Chlordiazepoxyd. Med. Pharmacol. exp. 15:615-617 (1966)
3. BROOKS, P. F. : Central neural control of acid secretion . Handbook of Physiology. Section 6, Volume II, Chapter 45. American Physiological Society, Washington, D.C., 1967
4. CODE, E. C., H. C. CARLSON : Motor activity of the stomach. Handbook of Physiology. Section 6, Volume IV, Chapter 93. American Physiological Society, Washington, D.C., 1968
5. DANIEL, E. E. : Pharmacology of the gastrointestinal tract. Handbook of Physiology. Section 6, Volume IV, Chapter 108. American Physiological Society Washington, D.C., 1968
6. GROSSMANN, I. M. : Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid. Handbooks of Physiology. Section 6, Volume II, Chapter 47. American Physiological Society, Washington, D.C., 1967
7. JACOBI, H. J., D. A. BRODIE : GI - Actions of Metoclopramide. Gastroenterology 52, 676, (1967)
8. JUSTIN - BESANCON, L., A. CORNET, M. GRIVAUX: Röntgenologische und klinische Untersuchungen mit Metoclopramid , einem zentralen Regulans der Motorik des Verdauungstraktes. Med. Klin. 60, 50, 1462 (1966)
9. KREIDEL, W. D. : Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 431 - 476 (1967)

10. KOSTERLITZ, W.A. :Intrinsic and extrinsic nervous control of motility of the stomach and the intestines. Handbook of Physiology. Section 6, Volume IV, Chapter 104.American Physiological Society, Washington, D.C., 1968
11. KRAEPELIN, E. :Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel.Jena,1892
12. KUSCHINSKY, G.H.LÜLLMANN:Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.Georg Thieme Verlag, Stuttgart 166 - 179 (1970)
13. MORUZZI,G.H.W.MAGOUN:Electroenceph.clin.Neurophysiol.I,455 (1949)
- 14.PÖLDINGER,W.,P.SCHMIDTLIN:Index Psychopharmacorum 1966.Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart, 2.Auflage 1966
- 15^a THOMAS,E.J.,M.v.BALDWIN:Pathways and mechanisms of regulation of gastric motility.Handbook of Physiology.Section 6,Volume IV, Chapter 95.AmericanPhysiological Society,Washington,D.C., 1968
16. YOUMANNS,B.W.: Innervation of the gastrointestinal tract.Handbook of Physiology.Section 6,Volume IV,Chapter 82.AmericanPhysiological Society,Washington,D.C., 1968

Herrn Prof.Dr.med. L. D e m l i n g
danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Priv.Doz.Dr.med. M. C l a s s e n
danke ich für die Übernahme des Referates
und die freundliche Unterstützung, die er
mir während der Arbeit zuteilkommenließ .

Lebenslauf

13. Dezember 1944 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Helmut Stolz
seiner Ehefrau Irene, geb. Hempfler, in Lodz/Polen geboren. Nach Be-
such der Volksschule und des staatlich, humanistischen Gymnasiums erst
Fürth/Bay., dann in Schweinfurth bestand ich dort am 22.7.1964 die
erste Reifeprüfung.

Schließend kam ich meiner Wehrpflicht bei der Bundeswehr nach. Seit
WS 1965/66 studierte ich Medizin an der Friedrich-Alexander-Uni-
versität in Erlangen. Hier bestand ich am 8.3.1968 das Physikum und am
7.1971 das medizinische Staatsexamen.

